ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԱՄՍԱԳԻՐ
АРМЯНСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
XIX, № 9, 1966

УДК 541.69+547.461.4

Исследования в области производных двухосновных карбоновых кислот

XXVIII. Некоторые α-(*n*-алкоксибензил)сукцинимиды

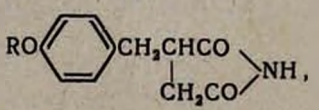
О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян и Н. Е. Акопян

С целью синтеза α-(*n*-алкоксибензил)янтарных кислот осуществлено алкилирование малонового эфира *n*-алкоксибензилхлоридами, а затем *n*-алкоксибензилмалоновых эфиров этиловым эфиром хлор- или бромуксусных кислот в присутствии гидрида лития в качестве щелочного алкилирующего агента. Омылением *n*-алкоксибензилкарбэтоксиметилмалоновых эфиров получены соответствующие трикарбоновые кислоты, декарбоксилированием которых осуществлено получение α-(*n*-аклоксибензил)-янтарных кислот. Взаимодействием ангидридов α-(*n*-алкоксибензил)янтарных кислот с 25%-ным аммиаком, а также нагреванием полученных α-(*n*-алкоксибензил)сукцинамовых кислот синтезированы α-(*n*-алкоксибензил)сукцинимиды. Фармакологические исследования противосудорожной активности полученных α-(*n*-алкоксибензил)сукцинимидов показало, что указанные соединения обладают выраженным противосудорожным эффектом. α-(*n*-Алкоксибензил)сукцинамовые кислоты лишены противосудорожной активности.

Среди синтезированных за последнее десятилетие противоэпилептических соединений описаны и сукцинимиды, из которых N-метил-α-фенилсукцинимид — милонтин [1] — уже приобрел практическое значение.

На основании фармакологических испытаний синтезированных в нашем институте новых производных N-алкил-α-замещенных сукцинимидов [2] следует заключить, что радикал, находящийся в α-положении, играет значительную роль в проявлении противосудорожной активности указанных соединений. Из литературных данных [3] известно также, что при замене в милонтине фенильной группы бензильной препарат лишается свойства снимать коразоловые судороги, однако предотвращает судороги, вызванные электрическим раздражителем.

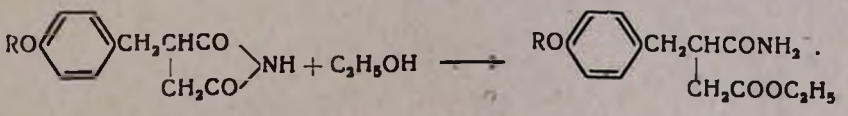
Всё вышеприведенное говорит о возможности создания новых избирательно действующих препаратов, близких по химической структуре. С этой целью был синтезирован гомологический ряд соединений группы *n*-алкоксибензилсукцинимидов общего строения:



где R=CH_3, C_3H_7, изо-C_3H_7, C_4H_9, изо-C_4H_9, C_5H_{11}, изо-C_5H_{11}.

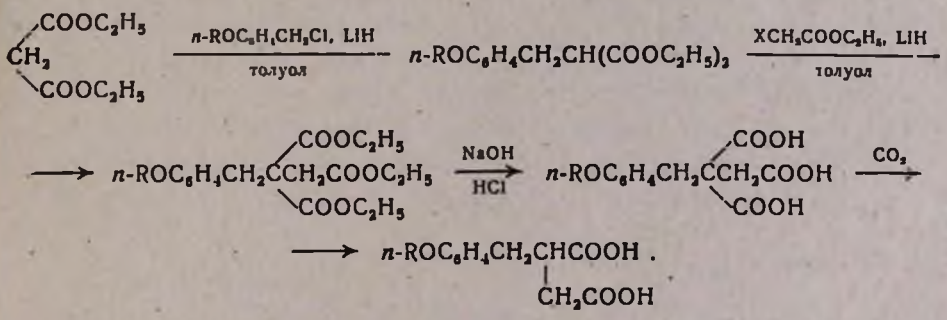
Синтез этих соединений осуществлен или циклизацией при нагревании соответствующих *n*-алкоксибензилсукцинамовых кислот, или непосредственно из аммиака и ангидридов α-(*n*-алкоксибензил)янтарных кислот с последующим нагреванием.

Все полученные сукцинамовые кислоты и сукцинимиды—кристаллические вещества. При перекристаллизации из водно-спиртового раствора сукцинимиды частично превращаются в густые тягучие вещества, при стоянии с трудом закристаллизовывающиеся. Температуры плавления их отличаются от температур плавления неперекристаллизованных соединений, и они противосудорожной активностью не обладают. Следует предположить, что они представляют собой этиловые эфиры соответствующих сукцинамовых кислот, которые образовываются при нагревании соответствующих сукцинимидов в водно-спиртовом растворе:



Для сравнительной оценки были синтезированы α-бензилсукцинимид, α-фенилсукцинимид, а также милонтин.

Исходные α-(*n*-алкоксибензил)янтарные кислоты были получены по нижеследующей схеме:

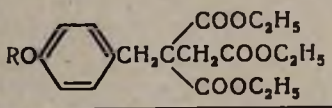


Алкилирование малонового эфира *n*-алкоксибензилхлоридами, а также *n*-алкоксибензилмалоновых эфиров этиловым эфиром бром- или хлоруксусных кислот проводилось ранее описанным методом с помощью гидрида лития в абсолютном толуоле [4]. При этом было установлено, что замена бромуксусного эфира хлоруксусным незначительно отражается на выходе алкилмалонового эфира; в отличие от предыдущих опытов, была установлена достаточность шестичасового нагревания. Трикарбоновые кислоты, которые выделялись омылением соответствующих этиловых эфиров, в обычных условиях устойчивы и выделяют углекислый газ при нагревании до 160—165°; *n*-алкоксибензилянтарные кислоты получаются в виде густых масел и медленно кристаллизуются после добавления бензола. Перекристаллизация проводилась из смеси бензола и петролейного эфира или из 50%-ного

этилового спирта. Часть этих кислот ранее была получена восстановлением *п*-алкоксибензилиденянтарных кислот, которые, в свою очередь, синтезировались взаимодействием диметилового эфира янтарной кислоты и соответствующих *п*-алкоксибензальдегидов [5], но с более низкими выходами. Ангидриды *п*-алкоксибензилянтярных кислот в большинстве являются кристаллическими веществами. Сукцинамовые кислоты были получены как в среде водного аммиака, так и взаимодействием эфирного раствора сухого аммиака и ангидридов соответствующих кислот.

Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в таблицах 1, 2, 3, 4, а данные фармакологических испытаний — в таблице 5.

Таблица 1



R	Выход в %	Т. кип. в °С/*мм*	Молекулярная формула	n_D^{20}	d_4^{20}	MR_D вычислено	MR_D найдено	Анализ в % % С вычислено	С найдено	Н вычислено	Н найдено
CH_3	57,0	186—190/0,5*	$C_{19}H_{26}O_7$	1,4190	1,1325	92,992	93,692	62,3	62,19	7,1	7,2
C_3H_7	76,0	210—215/0,5	$C_{21}H_{30}O_7$	1,4892	1,0961	102,182	103,904	63,95	64,11	7,63	7,82
изо-C_3H_7	80,0	204—207/1	$C_{21}H_{30}O_7$	1,4886	1,0990	102,182	102,821	63,95	63,81	7,63	7,53
C_4H_9	31,1	205—212/1	$C_{22}H_{32}O_7$	1,4886	1,0768	106,8	109,298	64,7	65,93	7,74	7,77
изо-C_4H_9	79,0	200—210/0,5	$C_{23}H_{32}O_7$	1,4862	1,0909	106,8	107,451	64,7	65,96	7,84	7,85
C_5H_{11}	52,3	214—218/0,5	$C_{23}H_{34}O_7$	1,4876	1,1670	111,418	104,273	65,4	67,54	8,05	7,98
изо-C_5H_{11}	73,0	215—225/0,5	$C_{23}H_{34}O_7$	1,4868	1,0883	111,418	111,623	65,4	65,48	8,05	7,74

* По литературным данным [7] т. кип. = 166—9°/0,2.

Элементарный анализ полученных соединений проведен Мегроян и Тонаканян.

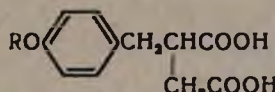
Исследовалась противосудорожная активность *п*-алкоксибензилсукцинимидов на белых мышах весом 24—28 *г*.

Использовались широко применяемые методы: максимальный электрошок и судороги, вызываемые никотином, ареколином и коразолом. Максимальный электрошок вызывался пропусканием переменного тока через голову животного при помощи корнеальных электродов.

Никотин (основание) вводился внутрибрюшинно в дозе 100 *мг/кг*; ареколин (бромистоводородный) — подкожно в дозе 15 *мг/кг*; коразол — подкожно в дозе 80 *мг/кг*. Препараты вводились внутрибрюшинно в виде коллоидной взвеси (в 0,5% растворе в метилкарбоксилцеллюлозе) в дозе 200 *мг/кг* за 50—60 минут до введения судорожных препаратов или до нанесения электрического раздражения.

Судороги, вызываемые химическими агентами, оценивались по трехбальной системе: 3 балла (+++) — сильные судороги, 2 балла (++) — судороги средней силы и 1 балл (+) — слабые судороги. Критерием противосудорожного эффекта по

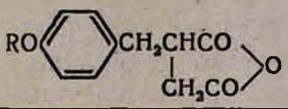
Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %%			
				С		Н	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3	91,2	105*	$C_{12}H_{14}O_5$	60,50	60,13	5,48	5,89
C_3H_7	82,1	115**	$C_{14}H_{18}O_5$	62,59	63,10	6,77	6,76
изо-C_3H_7	75,4	140	$C_{14}H_{18}O_5$	62,99	63,10	6,71	6,76
C_4H_9	85,0	110***	$C_{15}H_{20}O_5$	64,53	64,28	7,46	7,14
изо-C_4H_9	78,2	142	$C_{15}H_{20}O_5$	64,57	64,28	7,53	7,14
C_5H_{11}	84,2	132—3	$C_{16}H_{22}O_5$	65,61	65,56	7,54	7,48
изо-C_5H_{11}	85,6	118	$C_{16}H_{22}O_5$	65,18	65,56	7,96	7,48

* По литературным данным [7] т. пл. 98—101°.
** По литературным данным [5] т. пл. 118—120°.
*** По литеретурным данным [5] т. пл. 126—127°.

Таблица 3



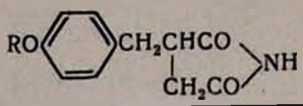
R	Выход в %	Т. пл. или кип. в °С/*мм*	Молекулярная формула
CH_3	95,0	84*	$C_{12}H_{12}O_4$
C_3H_7	81,0	201—205/1	$C_{14}H_{16}O_4$
изо-C_3H_7	89,0	191—194/0,5	$C_{14}H_{16}O_4$
C_4H_9	80,0	81—82	$C_{15}H_{18}O_4$
изо-C_4H_9	98,0	62—63	$C_{15}H_{18}O_4$
C_5H_{11}	89,0	40—41	$C_{16}H_{20}O_4$
изо-C_5H_{11}	98,0	55—56	$C_{16}H_{20}O_4$

* По литературным данным [7] т. пл. = 91—92°.

методике электоршока считали отсутствие тонической экстензорной фазы припадка (0), +++ — у всех мышей выражена фаза экстензии, ++ — у части мышей клонические судороги, + — у большинства мышей клонические судороги. Всего было изучено 7 *n*-алкоксибензилсукцинимидов, а также для сравнительной оценки известные по литературным данным три препарата: N-метил-α-фенилсукцинимид (милонтин), α-фенилсукцинимид и α-бензилсукцинимид. Полученные данные приведены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, *n*-алкоксибензилсукцинимиды не оказывают влияния на никотиновые и ареколиновые судороги. В отношении

Таблица 4



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярная формула	Анализ в %%					
				C		H		N	
				найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH_3	60,0	105	$C_{12}H_{13}O_3$	65,67	65,79	6,04	5,93	6,17	6,40
C_3H_7	75,0	106	$C_{14}H_{17}O_3$	68,24	68,01	6,71	6,88	5,25	5,67
изо-C_3H_7	72,0	87—89	$C_{14}H_{17}O_3$	68,03	68,01	7,28	6,88	5,71	5,67
C_4H_9	63,0	118	$C_{15}H_{19}O_3$	69,09	68,96	7,04	7,3	5,38	5,36
изо-C_4H_9	74,0	132	$C_{15}H_{19}O_3$	69,54	68,96	7,28	7,3	5,17	5,36
C_5H_{11}	79,0	112	$C_{16}H_{21}O_3$	70,30	69,80	7,68	7,64	5,02	5,09
изо-C_5H_{11}	67,0	125	$C_{16}H_{21}O_3$	71,00	69,80	7,9	7,64	5,03	5,09

коразоловых судорог и, особенно, судорог, вызываемых электрическим током, препараты проявляют выраженную активность. Соединения с изопропокси- и амилоксирадикалами значительно ослабляют судороги, вызванные коразолом, однако по силе действия уступают милонтину.

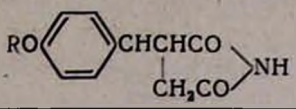
После введения препаратов судорожный припадок от электрического раздражения протекает не типично — фаза тонической экстензии, обычно преобладающая в картине такого припадка, у большинства животных отсутствовала, и припадок приобретал клонический характер. Соединения с изопропокси-, бутокси-, изобутокси- и изоамилоксирадикалами обладают выраженной активностью.

Экспериментальная часть

Диэтиловый эфир п-пропоксибензилмалоновой кислоты [6]. В колбу помещают 100 *мл* абсолютного толуола и 5,2 *г* (0,66 моля) измельченного гидрида лития. При непрерывном перемешивании к смеси добавляют в течение 1—1,5 часа 211 *г* (1,32 моля) малонового эфира, смешанного со 100 *мл* абсолютного толуола. Смесь слабо кипятят в течение 1,5—2 часов и к образовавшейся массе добавляют в течение 40—45 минут 121,7 *г* (0,66 моля) *п*-пропоксибензилхлорида, смешанного с 50 *мл* абсолютного толуола. Кипячение продолжают еще в течение шести часов, охлаждают, фильтруют, отгоняют толуол при пониженном давлении. Остаток промывают водой и экстрагируют эфиром. После сушки и отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Т. кип. 186—196°/5 *мм*, выход 143,9 *г* (71%).

Диэтиловый эфир п-пропоксибензилкарбэтоксиметилмалоновой кислоты. Алкилирование *п*-пропоксибензилмалонового эфира этиловым эфиром бром- или хлоруксусной кислот проводилось также

Таблица 5



R	Электрошок	Коразол	Никотин	Ареколин
CH_3	+	+	+	+
	+	+	+	+
	+	+	+	+
C_3H_7	+	+	+	+
	+	+	+	+
			+	+
изо-C_3H_7	+	+	+	+
			+	+
			+	+
C_4H_9	+	+	+	+
		+	+	+
		+	+	+
			+	+
изо-C_4H_9	+	+	+	+
		+	+	+
C_5H_{11}	+	+	+	+
	+		+	+
			+	+
изо-C_5H_{11}	+	+	+	+
		+	+	+
		+	+	+
α-Фенил-N-метилсукцинимид (милонтин)	0	0	+	+
			+	+
			+	+
α-Фенилсукцинимид	+	0	+	+
α-Бензилсукцинимид	0	+	+	+

в присутствии гидрида лития в толуоле. Из 143,9 *г* (0,47 моля) *n*-пропоксибензилмалонового эфира, 3,7 *г* (0,47 моля), гидрида лития и 73,4 *г* (0,60 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты было получено 130,9 *г* (76%) диэтилового эфира *n*-пропоксибензилкарбэтоксиметилмалоновой кислоты с т. кип. 210—215°/0,5 *мм*.

α-(n-Пропоксибензил)янтарная кислота. Смесь 25 *г* (0,62 моля) 10%-ного водно-спиртового раствора едкого натра и 74,9 *г* (0,19 моля) диэтилового эфира *n*-пропоксибензилкарбэтоксиметилмалоновой кислоты нагревают на кипящей водяной бане при непрерывном перемешивании в течение 6 часов. Отгоняют спирт, остаток разбавляют 100 *мл* воды и экстрагируют эфиром, водный слой подкисляют соляной кислотой до pH = 2—3. Выделившуюся кислоту экстрагируют эфиром, высушивают сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток закристаллизовывается. Перекристаллизованная из бензола

n-пропоксибензилкарбэтоксиметилмалоновая кислота плавится при 154—155°.

Полученную кислоту подвергают декарбоксилированию нагреванием при 155—160° в течение одного часа. К полученной вязкой жидкости добавляют бензол, который вызывает кристаллизацию *n*-пропоксибензилянтарной кислоты. Перекристаллизация из смеси бензол-петролейный эфир дает продукт с т. пл. 115°. Выход 57,8 *г* (90%).

Ангидрид α-(n-пропоксибензилянтарной) кислоты. Ангидрид *n*-пропоксибензилянтарной кислоты и его гомологи были получены действием уксусного ангидрида, взятого из расчета двух молей ангидрида на 1 моль кислоты (см. таблицу 3).

α-(n-Пропоксибензил)сукцинимид. В 50 *мл* колбе Вюрца смешивают при охлаждении 4,56 *г* (0,02 моля) ангидрида α-(*n*-пропоксибензил)янтарной кислоты и 20 *мл* водного раствора аммиака (d = 0,927). Смесь оставляют стоять в течение двух часов при комнатной температуре, затем отгоняют воду и к концу реакции температуру доводят до 200—220°. После охлаждения продукт перекристаллизовывают из 50%-ного этилового спирта. Выход 3,4 *г* (75%), т. пл. 106°.

α-(n-Пропоксибензил)сукцинамовая кислота. К 1 *г* (0,004 моля) ангидрида α-(*n*-пропоксибензил)янтарной кислоты приливают при непрерывном перемешивании и охлаждении проточной водой 30 *мл* эфирного раствора аммиака (титр 1,6). Выпавшие белые кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и высушивают на воздухе. Выход продукта с т. пл. 102° 0,8 *г* (75%).

α-(n-Пропоксибензил)сукцинимид. *n*-Пропоксибенсилсукцинамовую кислоту подвергают циклизации нагреванием 0,8 *г* (0,003 моля) ее при 215° в течение 5—10 минут. После перекристаллизации полученного вещества из 50%-ного этилового спирта т. пл. 106°; выход 0,6 *г* (75%).

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՐԿՀԻՄՆ ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXVIII. Մի քանի α-(պ-ալկօքսիբենզիլ)սուկցինիմիդներ

Հ. Լ. Մինջոյան, Ս. Ա. Ավետիսյան և Ն. Ե. Հակոբյան

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

α-(պ-Ալկօքսիբենզիլ)սաթաթթուներ սինթեզելու նպատակով իրագործել ենք մալոնաթթվի դիէթիլէսթերի ալկիլում պ-ալկօքսիբենզիլքլորիդներով իսկ հետո պ-ալկօքսիբենզիլմալոնաթթուների դիէթիլէսթերների ալկիլում,

քլոր- կամ բրոմքացախաթթվի էթիլէսթերով, լիթիումի հիդրիդի ներկայությամբ։

պ-Ալկօքսիբենզիլկարբէթօքսիմեթիլմալոնաթթուների դիէթիլէսթերների ապօնացումով ստացվել են համապատասխան եռհիմն թթուներ, որոնց դեկարբօքսիլումով իրագործվել է α-(պ-ալկօքսիբենզիլ)սաթաթթուների ստացումը։

Ինչպես α-(պ-ալկօքսիբենզիլ)սաթաթթուների և ամոնիումի հիդրօքսիդի փոխազդեցության ճանապարհով, այնպես էլ α-(պ-ալկօքսիբենզիլ)սուկցինամալին թթուների տաքացումով սինթեզվել են α-(պ-ալկօքսիբենզիլ)սուկցինիմիդները։

Ստացված միացությունների ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ նշված միացությունները օժտված են հակացնցումային ազդեցությամբ կորազոլի և էլեկտրական դրգռիչի միջոցով առաջացվող ցնցումների դեպքում։

α-(պ-Ալկօքսիբենզիլ)սուկցինամաթթուները զուրկ են հակացնումային ակտիվությունից։

ЛИТЕРАТУРА

1. *D. Davidson, C. Lombroso*, Med., 251, 853, 897 (1954). [C. A., 49, 4151g (1955)].
2. *А. Л. Мнджоян, Н. А. Бабиян, Н. Е. Акопян*, Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 385 (1963).
3. *J. Narusawa, S. Shibata, H. Jamada*, Nippon Jakurigaku Zasshi, 53, 173 (1957). [C. A., 52, 6606f (1958)]: *S. Matsuda, H. Matsuda*, Японский патент 2923 (60). [C. A., 54, 24557 (1960)].
4. *О. Л. Мнджоян, Э. Р. Багдасарян*, Изв. АН АрмССР, ХН, 15, 371 (1962).
5. *Н. А. Бабиян, В. А. Мнацаканян, Р. А. Арутюнян, О. Л. Мнджоян*, Изв. АН АрмССР, ХН, 17, 549 (1964).
6. *В. В. Довлатян*, Канд. дисс., г. Ереван, 1953 г., стр. 72.
7. *A. L. J. Buckle, A. McGookin, A. Robertson*, J. Chem. Soc., 1954, 3981—6.